FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1946 **THESE** N° 469

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Régine NÉGRI

Née le 17 Octobre 1920, à San Pier d'Arena

Présentée et soutenue publiquement le 26 *juin* 1946.

LE FER SERIQUE

DANS LES ICTERES ET LES ANEMIES

Président : M. BÉNARD, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1946

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1946 **THESE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Régine NÉGRI

Née le 17 Octobre 1920, à San Pier d'Arena

Présentée et soutenue publiquement le 26 *juin* 1946.

LE FER SERIQUE

DANS LES ICTERES ET LES ANEMIES

Président : M. BÉNARD, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1946

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Roussy, Baudouin.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, Roussy, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN ..... BINET

ASSESSEUR. ..... VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	N...
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	N...
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques médicales	BENARD (H.). CHABROL. HARVIER. LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLERY-RADOT.
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL. LEVY-SOLAL. PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.).
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	ALAJOUANINE.
Histologie	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	JUSTIN-BESANÇON(L.)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	N...
Médecine légale	DUVOIR.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.

	MM.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	N...
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Physique médicale	RICHET (Charles).
Problèmes alimentaires (*chaire à titre personnel*)	LELONG.
Puériculture	DESGREZ (H.).
Radiologie médicale	DECHAUME.
Stomatologie	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	LAROCHE (G.).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*), HALPHEN (*O. R. L.*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), Mlle J. LEVY (*Pharmacologie*), OLIVIER (*Anatomie*), PIEDELIEVRE (*Médecine légale*).

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER.
	DELMAS.
Anatomie pathologique	DELARUE.
	Mlle GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	BONNET.
Chimie médicale	FASQUELLE.
	ETTORI.
	N...
Chirurgie générale	AMELINE.
	FEVRE.
	FUNCK-BRENTANO.
	MENEGAUX.
	PATEL.
	SICARD.
	MERLE D'AUBIGNE.
	ROUX.
	PADOVANI.
	LEGER.
	HUGUIER.
	RUDLER.
Histologie	BULLIARD.
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER.
	DEPARIS.
Maladies mentales	BARUK.
	DE SEZE.
Médecine générale	BARIETY.
	BOULIN.
	BROUET.
	CACHERA.
	COSTE.
	KOURILSKY.
	MAURIC.

	MM.
Médecine générale	DECOURT.
	LAMY.
	HAMBURGER.
	DREYFUS (G.).
	FAUVERT.
	GARCIN.
	DE GENNES.
	HAGUENAU.
	LENEGRE.
	MARCHAL.
	MOLLARET.
	MOUQUIN.
	SOULIE.
Médecine légale	DESOILLE.
Obstétrique	DIGONNET.
	LACOMME.
	SUREAU.
	VARANGOT.
Ophtalmologie	RENARD.
Oto-rhino-laryngologie	AUBIN.
Parasitologie	BRUMPT (L.).
Parasitologie coloniale	N...
Pathologie expérimentale	LEMAIRE.
Pharmacologie	CHEYMOL.
	N...
Physiologie	BARGETON.
	PARROT.
Physique médicale	N...
Thérapeutique	TURPIN.
Urologie	COUVELAIRE.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Chirurgie générale*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*).
LE LORIER (*Obstétrique*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale	GATELLIER. DE GAUDART D'ALLAINES.
Clinique obstétricale	ECALLE.
Clinique O.R.L.	HALPHEN.

	M.
Clinique médicale	CHEVALLIER

V. — CHARGES DE COURS

	M.
Radiologie	LEDOUX-LEBARD.

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef ..	Dr A. HAHN.
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, *l'Ecole a arrêté que les opinons émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A MON PERE

A MA MERE

Qui ont su nous encourager et nous inciter à persévérer au cours de nos études médicales.

Qu'ils trouvent ici, en même temps que notre reconnaissance, l'expression de notre amour filial.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRI BENARD

Professeur de la Chaire
de Pathologie expérimentale et comparée
Médecin de l'Hôtel-Dieu
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur Paul RAMBERT

Médecin des Hôpitaux

Qui a bien voulu nous indiquer le sujet de cette thèse, qui nous a aidée et guidée de ses conseils.

Avec ma plus profonde reconnaissance.

A MONSIEUR MOREL

Chef de Laboratoire à l'Hôtel-Dieu

ET J. BOISSIER

Interne en Pharmacie

Qui ont bien voulu se charger de la partie technique de ce travail.

Avec mes plus vifs remerciements.

INTRODUCTION

Avec beaucoup d'autres éléments minéraux, le fer intervient dans les phénomènes de la vie, mais son rôle est des plus importants. Il est indispensable à la vie des animaux supérieurs.

Apporté par les aliments, le fer est absorbé dans la partie supérieure de l'intestin grêle, stocké dans le foie, la rate, la moelle osseuse, le système réticulo-endothélial et éliminé par les urines et les fèces.

Le fer est utilisé dans la formation de l'hémoglobine. Il est donc normal d'admettre l'existence d'une forme de transfert qui apporte le fer des organes de réserve aux cellules hématopoïétiques. Il sert également à la régulation des fonctions hépatiques d'où l'intérêt de son étude au cours des maladies du sang et du foie.

Utilisant la méthode de HEILMEYER et PLOTNER, nous avons essayé, par ce travail, d'apporter une contribution à l'étude clinique du fer sérique et à ses variations au cours de certains états pathologiques, tels que les ictères et les anémies. Il comprend :

— Historique,
— Dosage,
— Le fer sérique,
— Absorption du fer,
— Le fer sérique dans les ictères et quelques maladies du foie,
— Le fer sérique dans les anémies.

HISTORIQUE

Utilisé de tout temps en thérapeutique, le fer n'a été mis en évidence dans le sang qu'au XVIII[e] siècle par deux médecins de Bologne et Venise, GALATTI et BADIA. Au XVII[e] siècle, SYDENHAM signale les heureux résultats obtenus dans la chlorose par la thérapeutique martiale.

En 1849, Eusèbe GRIS, le premier, démontre expérimentalement que la chlorose des feuilles est due à une insuffisance en fer. A la même époque, VERDEIL pense que le fer est à la base du pigment sanguin. En 1872, BOUSSINGAULT le met en évidence dans le sang blanc des invertébrés. En 1913, PETERS trouve que l'hémoglobine contient 0,34 % de fer. BUNGE (1889) ainsi que ABDERHALDEN, en 1923, nient l'existence du fer sérique; ce dernier ne fait qu'une recherche qualitative sur les cendres du sang avec le sulfocynate, il n'apporte à l'appui qu'un traité de SOCIN de 1871.

Peu à peu l'idée se dégage que le fer existe sous une autre forme dans le sang, BARNIAKI, ERBEN, BUTTERFIELD en 1909, FOWELL, 1912, constatent une différence entre le fer du sang total et celui de l'hémoglobine. Ils en déduisent l'existence d'un fer non hémoglobinique.

Les méthodes de dosage sont incapables de séparer le fer de ses combinaisons organiques. De plus, elles ne sont ni assez précises, ni assez sensibles pour doser de si petites quantités, ce qui fait que pendant longtemps l'existence du fer sérique n'a pas été établie avec certitude.

En 1925, Fontes et Thivolle expérimentant sur le sérum de cheval, sont les premiers à faire un dosage quantitatif. Ils affirment ainsi l'existence du fer sérique mais la méthode est encore imparfaite.

En 1927, Henriques obtient des quantités de fer de même ordre de grandeur pour les différentes espèces (1,5 à 2,5 mg. au litre) ce qui confirme les travaux de Fontes et Thivolles (2 mgr. au litre). Divers auteurs s'appliquent à rechercher une méthode de dosage.

Barkan emploie l'acide chlorhydrique dilué, qu'il laisse en contact 24 heures, ultrafiltre et dose le fer dans le filtrat par le rhodonate de potassium. Lintzel, utilise l'acide chlorhydrique, et fait agir ensuite l'acide trichloracétique.

Starkenstein (1928), considère ces deux méthodes insuffisantes, il emploie, l'acide chlorhydrique, et l'acide trichloracétique puis dose par le sulfocyanate et spectroscopie. Dominici (1929), utilise cette dernière méthode, mais remplace l'acide chlorhydrique par de l'acide sulfurique. En 1932, la nature du fer sérique est encore inconnue. Mais Locke, Minot, Heath, Murphy, Mac Intosh, Fowweather, Thoenes et Aschaffenburg, Klump, recherchent les variations du fer sérique dans les anémies.

En 1937, Heilmeyer et Plotner donnent une méthode très sensible permettant de libérer en totalité le fer sérique et de le doser à l'exclusion du fer de l'hémoglobine.

A cette même date, Moore, Doan, Arrosmith, dans le « Journal Clinical Investigation » en font une étude complète, donnent un taux de fer sérique chez le sujet sain, analogue à celui trouvé par Heilmeyer et Plotner.

Cette même année, Baer étudie l'influence de la fatigue musculaire sur le fer sérique.

Sachs, Levine, Griffith, Walker, Jenkins, Thomson, Lederer, Maessalk, Heilmeyer, étudient les variations du fer sérique au cours de divers syndromes mais surtout dans les anémies (hypochrome et pernicieuse).

En 1938, diverses méthodes de dosage ont été publiées, colorimétrique, photométrique, avec l'acide thiosalicylique.

En 1939, Hemmeler, recherche le fer sérique chez les malades atteints d'ictère et trouve que le taux est plus élevé dans les ictères par hépatite, que dans les ictères infectieux, Walquist l'étudie chez les enfants.

De 1939 à 1945, de nombreuses publications ont été faites sur le fer sérique, sur l'interprétation de son taux en clinique et ses variations au cours de diverses maladies du sang, du foie, la tuberculose, l'ankylostomiase, etc... Signalons particulièrement Moore, Brochner, Heilmeyer, Hemmeler, Sachs, Levine, Hughens, Buchman.

A l'heure actuelle, la nature du fer sérique n'est pas entièrement élucidée, on admet qu'il se trouve en combinaison assez aisément dissociable, avec des protéines vraisemblablement la globuline (Starkenstein et Harvalih). Il n'est pas ionisé et ne traverse pas les membranes semi-perméables. Il serait à l'état trivalent.

DOSAGE

Nous avons employé la méthode de HEILMEYER et PLOTNER, méthode colorimétrique, dosant le fer par l'orthophénanthroline. Ce dosage ne sera fait que sur un sérum présentant une réaction au pyramidon, négative.

Le principe de cette méthode est de libérer la totalité du fer du sérum par l'acide chlorhydrique 6/N/, de réduire le fer ferrique par l'hydroquinone et de doser le fer ferreux formé, colorimétriquement par le chlorhydrate d'orthophénanthroline.

Le matériel doit être dépourvu de toute trace de fer, afin de ne pas fausser les résultats. C'est pourquoi la verrerie est lavée au mélange sulfochromique chaud, pendant 24 heures, puis rincée à l'eau ordinaire pour éliminer les dernières traces d'oxydant. Elle doit ensuite être rincée l'eau à distillée puis à l'eau bidistillée et séchée à l'étuve électrique.

Les réactifs doivent être exempts de fer et préparés avec de l'eau bidistillée.

On prélève, par ponction veineuse avec une aiguille de nickel, du sang dans un tube lavé, comme il a été indiqué, on laisse coaguler puis on décante et centrifuge à l'avant dernier flot, cinq minutes.

La prise d'essai est de 3 cc^3 de sérum limpide, exempt de globules et d'hémoglobine.

Puis on fait la réaction d'Escaich pour voir si le

sérum contient du fer d'origine hémoglobinique; pour cela on verse dans une éprouvette de 10 cc. :

Sérum : 1 cc.,
Sol. alcool. pyramidon à 5 % 2 cc.,
Acide acétique : 1 cc.,
Eau oxygénée à 12 volumes : 1 cc.,

on indique en secondes le temps d'apparition de la coloration. Il ne doit pas être supérieur à 10 secondes.

Puis on verse dans un tube à centrifuger conique 3 cc. de sérum limpide avec 2 cc. d'acide chlorhydrique 6/N. Mesuré à la pipette jaugée, on agite avec soin, on laisse en contact 10 minutes. On ajoute ensuite 4 cc. d'acide trichloracétique à 20 % mesurés à la pipette graduée. On agite, on laisse en contact 10 minutes. On centrifuge à l'avant-dernier flot 5 minutes. Le liquide doit être parfaitement limpide, s'il est légèrement opalescent il faudra en tenir compte.

On mesure exactement le volume du filtrat dans une petite éprouvette graduée au 1/10e, on le note et on ajoute une goutte de paranitrophénol, puis goutte-à-goutte la solution d'ammoniaque jusqu'à virage au jaune. Puis de nouveau goutte-à-goutte de l'acide sulfurique N/2 jusqu'à décoloration complète. On doit réaliser la décoloration à une goutte près d'acide sulfurique N/2.

Si le liquide est légèrement opalescent on mesure l'absorption au photomètre, puis on transvase de nouveau la totalité du liquide de la cuve dans l'éprouvette.

On ajoute dans cette éprouvette 3 gouttes de solution d'hydroquinone, puis 5 gouttes de la solution de chlorhydrate d'orthophénanthroline. On lit exactement le volume total et on examine au photomètre après 10 minutes.

— *Témoin* : on opère identiquement avec 3 cc. d'eau distillée, on fait les mélanges dans un tube à essai,

on lit exactement le volume final. Le volume après addition des acides est de 9 cc.

Pour le *calcul* : il y a lieu de tenir compte de l'opacité du dosage avant la réaction colorée et de retrancher de l'extinction finale celle due à cette opacité et mesurée préalablement.

V_b = volume final de l'essai témoin,

K_b = coefficient d'extinction de l'essai témoin rapporté à 1 cc.,

K_s = coefficient d'extinction du dosage, rapporté à 1 cc.,

V_s = volume final du dosage,

V_f = volume du filtrat,

$q = C,3 \times V_f$,

$$(K_s \times V_s) = \frac{K_b \times V_b \times V_f}{q}$$

$$\gamma \text{ Fe } \% = (K_s \times V_s) - (K_b \times V_b) = 5 \text{ cc.} \cdot 5/q.$$

Nous avons apporté à la technique quelques modifications de détail : prise d'essai de 3 cc. au lieu de 4 cc.

— Séparation du précipité d'albumine par centrifugation, et non par filtration.

La mesure est faite à l'aide du photomètre de Pulfrich. La précision de la méthode est de 6 %. Le point important était de rechercher l'influence sur les résultats de la présence d'hémoglobine. Pour mettre ce pigment en évidence, nous avons fait choix de la réaction au pyramidon, elle est en effet plus sensible que la réaction au gaïac, et nous l'avons préférée à la réaction à la phtaléine, trop sensible. A condition de fixer le temps d'apparition de la coloration bleue et la concentration des réactifs, on peut partant du même volume de sérum, avoir des effets comparables.

L'essai est fait sur 1 cc. de sérum centrifugé, on ajoute, en agitant après chaque addition, 1 cc. d'acide acétique, 1 cc. d'eau oxygénée à 12 volumes, puis 2 cc. de la solution alcoolique à 5 % de pyramidon.

Pour un sérum contenant 1/10.000e d'hémoglobine, la coloration bleue apparaît en 5 secondes. Malgré les précautions employées pour recueillir le sérum, visant à éviter toute hémolyse, certains sérums ont une réaction au gaïac positive. Cependant la technique du dosage du fer sérique comportant une précipitation acide des albumines du sérum, il était logique de penser que l'hémoglobine pouvait être retenue dans ce précipité. Des essais faits avec des sérums contenant des doses connues et croissantes d'hémoglobine, nous ont montré que pour de fortes quantités de pigment (par exemple 1 cc. de la solution d'hémoglobine à 1 % dans la prise d'essai) retentissent sur le résultat.

Si on élimine les sérums d'emblée laquée, la méthode d'HEILMEYER et PLOTNER donne d'excellents résultats, même si l'échantillon analysé contient des traces d'hémoglobine.

LE FER SERIQUE

La teneur en fer du sang humain est d'environ 50 mmgr. pour 100 cc. SACHS et LEVINE donnent une moyenne de 50,13 mmgr. pour un lot de 200 hommes et 43,42 mmgr. pour 100 femmes; les variations individuelles chez le sujet sain sont de faible amplitude.

Ce fer se trouve sous trois formes d'importance très inégale :

— *Le fer de l'hémoglobine,* représente la presque totalité du fer sanguin. La teneur de l'hémoglobine en fer est de 0,34 % en poids (HUFNER, MORRISSON et HISEY), de 0,331 pour BUTTERFIELD. Il y a concordance presque parfaite entre les chiffres théoriques de la capacité en oxygène du sang calculé d'après la teneur en fer du sang et la détermination gazométrique. Ce fait montre que les autres formes ne représentent qu'une très petite partie du fer total.

— Les recherches de BARKAN ont montré que l'acide chlorhydrique décinormal faisait passer à l'état ionisé 5 à 6 % du fer total. Ce *fer labile* est engagé dans les combinaisons organiques voisines mais différentes de l'hémoglobine.

Les 2/3 (fraction E de BARKAN) fixent indifféremment O^2 et CO mais leur affinité pour CO est plus grande que celle de l'hémoglobine, lorsqu'ils sont combinés à CO le fer ne peut plus être mis en liberté. Le fer de cette portion est trivalent. Le dernier tiers (frac-

tion E' de BARKAN) ne fixe ni O^2 ni CO et la libération du fer n'est pas inhibée par CO. Le fer y est bivalent. Ces complexes organiques dont le fer est labile, diffèrent de l'hémoglobine par ouverture du cycle porphyrique et représentent des intermédiaires naturels entre l'hémoglobine et la bilirubine : pseudo-hémoglobine de BARKAN et SACHS; et corps voisin (CORTES, JONES et LEMBERG). La plus grande partie de la fraction E se trouve à la fois dans les globules et le plasma. Le taux du fer labile varie avec la nature de l'acide employé, comme l'a montré DOMINICI. Il est, après action de l'acide chlorhydrique décinormal de 1 mmgr. à 2,25, (BARKAN) 1,8, (OLESK) 1,85 à 3,97, après action de l'acide sulfurique décinormal (DOMINICI), de 3,32 à 5,9 (MOORE). Il représente donc 5 à 10 % du fer sanguin total. Selon MOORE, ces variations du fer labile en pathologie sont de peu d'intérêt.

— *Le fer plasmatique* ne représente qu'une quantité minime du fer total, en apparence négligeable : 500 fois moins que l'hémoglobine, mais son étude offre un intérêt primordial car il constitue la forme de transport du fer dans l'organisme, et présente des variations importantes en pathologie.

Enfin, rappelons l'existence dans les noyaux des globules blancs comme dans toutes les cellules, du fer en quantité minime (enzymes respiratoires).

La présence de fer dans le sérum a été établie par FONTES et THIVOLLE en 1925. HENRIQUEZ et ROCHE, HEILMEYER et PLOTNER, utilisant la méthode d'extinction de la bande spectroscopique de l'hémoglobine sensible pour 10 à 16,5 γ de fer hémoglobinique, FOWWEATHER par réaction à la benzidine avec sa technique pouvant déceler 1 γ pour 100 cc., BARKAN par ultra-filtration, a montré que les traces d'hémoglobine que pouvait contenir le sérum ne représentaient qu'une faible partie du fer sérique.

Le taux du fer sérique recherché par des méthodes de principes très différents a donné des chiffres assez uniformes. La quantité de fer est sensiblement identique dans le plasma et le sérum, comme l'ont montré Moore, Abderhalden, Moeler et comme nous l'avons vérifié.

Voici les moyennes en grammes pour 100 cc. chez le sujet sain, d'après les divers auteurs : Warburg et Krebs : 84; Lauger : 110 (de 50 à 180); Locke-Main et Rosbach : hommes 100, femmes 77; Barkan : 105 (de 56 à 140); Fowweather : hommes 125 (de 95 à 180), femmes 105 (de 60 à 156); Tompsett : 120; Roosen : 110; Moore : hommes 121 (de 94 à 174), femmes 97 (de 58 à 142); Heilmeyer : hommes 125, femmes 89; Van Goidsenhoven-Hoet et Lederer : hommes 141 (de 96 à 162), femmes 118 (de 89 à 144). Chez les sujets sains, sans anémie, et dont la teneur en hémoglobine est normale, nous avons trouvé des chiffres identiques.

Hommes	Femmes
1 — 128	1 — 84
2 — 134	2 — 110
3 — 103	3 — 91
4 — 129	4 — 77
5 — 192	5 — 88
6 — 117	6 — 114
7 — 133	7 — 97
8 — 114	8 — 113
9 — 114	9 — 135
10 — 128	10 — 80

Chez les hommes, les chiffres extrêmes étaient de 103 à 192 γ. La plupart avaient un taux compris entre 115 et 135, la moyenne était de 128 γ. Pour les femmes les chiffres vont de 77 à 135 avec une moyenne de 98,9 γ. Les variations du fer sérique ont été étudiées

chez le sujet sain. Un jeûne de 12 à 24 heures élève le fer sérique de 20 à 40 % (MOORE, MAIN et ROSBACH). MOORE, MINNICH et WELCH ont étudié, à l'aide de 6 à 7 prélèvements, les variations au cours de la journée, leurs amplitude est de 25 à 20 γ. HEILMEYER et PLOTNER ont noté des variations de plus ou moins 30 % quand les dosages étaient pratiqués à quelques heures ou quelques jours d'intervalle.

Chez les sujets sains à intervalles espacés, les prélèvements pendant une période de six mois, montrent que les variations ne sont ni constantes ni dans le même sens, les écarts extrêmes chez un même sujet, atteignent en moyenne 41 γ avec des variations individuelles maxima de 64 et minima de 18; les règles ne semblent pas influencer la courbe chez le sujet sain; l'absorption prolongée de fer ne modifie par le fer sérique.

ABSORPTION DU FER

Pour apprécier l'état du fer sérique, nous disposons de trois méthodes :

— la mesure du fer sérique à jeun,

— les épreuves de surcharge par voie digestive,

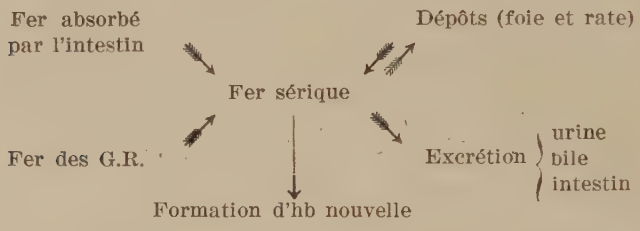
— les épreuves de surcharge par voie intra-veineuse.

La première des épreuves de surcharge permet d'étudier l'absorption intestinale, mais en réalité, la courbe d'hypersidérémie obtenue est fonction de deux facteurs essentiels : la vitesse de l'absorption et la vitesse de fixation tissulaire. Une courbe de faible amplitude peut relever d'une absorption défectueuse ou d'une pexie exagérée que la courbe de fer sérique après injection intra-veineuse permettra d'apprécier plus exactement. Etudiées par divers auteurs avec des techniques variées dans des cas peu nombreux, ces épreuves de surcharges présentent un réel intérêt, nous les avons également pratiquées chez certains de nos malades.

— Le rôle physiologique du fer sérique apparaît extrêmement important. Il représente la forme de transport du fer de l'organisme. Si on ajoute du fer au sang total, « in vitro », tout le fer ajouté, peut être retrouvé dans le sérum (STARKENSTEIN et WEDDEN, BARKAN), si on injecte du fer par voie intra-veineuse, la seule fraction augmentée est le fer sérique. Un certain nombre de facteurs interviennent pour abaisser le fer sérique : fixation sur les organes de dépôt; utilisation pour la

formation d'hémoglobine; excrétion par l'intestin, la bile, le rein. D'autres au contraire, tendent à l'élever : libération du fer des dépôts, produits de destruction de l'hémoglobine, absorption alimentaire.

Ce caractère de forme de transit, apparaît nettement dans ce schéma de MOORE que nous avons complété.



L'excrétion paraît négligeable et fonction, en ce qui concerne tout au moins l'urine et la bile, du taux du fer sérique. Les variations post-prandiales du fer sérique ont permis de préciser les conditions d'absorption du fer.

Dans les conditions habituelles de l'alimentation, les variations sont de faible amplitude (MOORE) après ingestion de sels de fer, l'augmentation du fer sérique est nette dès la première 1/2 heure et atteint son maximum entre 2 h. 1/2 et 5 h., puis tombe progressivement aux taux initial vers la douzième heure. Les facteurs susceptibles d'influencer l'absorption du fer ont été étudiés par THOENES et ASCHAFFENBURG, HEILMEYER et PLOTNER, MOORE, ARROSMITH, WELCH et MINNICH.

Chez un même sujet, l'ingestion d'une quantité identique de sulfate ferreux produit une élévation du fer sérique d'amplitude comparable (MOORE). Pour des doses croissantes, l'élévation du fer sérique est plus marquée. L'absorption de sels ferreux est suivie d'une élévation du fer sérique bien plus marquée que celle des sels ferriques (HEILMEYER et PLOTNER), avec ceux-ci, elle est souvent très faible (MOORE).

L'adjonction aux sels ferriques de certaines substances réductrices, telles l'acide ascorbique ou la formaldéhyde sulphoxylate de soude est suivie d'une élévation du fer sérique, égale ou même plus marquée, qu'avec le sel ferreux correspondant. L'adjonction aux sels ferreux de substances réductrices entraîne une élévation plus marquée du fer sérique que leur absorption isolée. Le fer est absorbé sous la forme bivalente. L'acide ascorbique empêche la transformation des sels ferreux en sels ferriques et favorise la réduction des sels ferriques en sels ferreux dans l'intestin. Il est cependant possible que le fer trivalent soit absorbé mais en quantité trop faible et à un rythme trop lent pour modifier le taux du fer sérique (MOORE). L'absorption du fer est plus rapide en un milieu acide (BROCK et TAYLOR-LINTZEL).

HEILMEYER et PLOTNER après ingestion de 1 gramme de fer réduit, ne notent pas chez les anachlorhydriques d'élévation du fer sérique. Au contraire, MOORE constate une élévation avec les sels ferreux, quoique souvent moins marquée que chez les sujets normaux, l'adjonction d'acide ascorbique permet d'obtenir des courbes identiques, les sels ferriques sont sans action, même après absorption préalable de 100 cc. d'acide chlorhydrique décinormal. Le rôle de l'acidité gastrique dans l'absorption du fer alimentaire est fondamental, mais la thérapeutique martiale où le fer est absorbé à des doses massives par rapport à l'apport alimentaire, le facteur le plus important semble l'indice d'ionisation des sels ferreux qui règle leur diffusibilité respective. L'acide chlorhydrique agit en empêchant la formation des sels insolubles. Le rôle favorisant des pigments biliaires (PATEK et MINOT), de la chlorophylle (PATEK), du principe anti-anémique hépatique de WIPPLE, BARKAN et MILLET, n'a pas été retrouvé par MOORE.

Chez certains sujets, la prise d'un repas pendant l'épreuve, supprime ou diminue l'élévation du fer séri-

que (MOORE). On a prêté à l'intestin un rôle actif dans l'absorption du fer. Cette absorption serait sélective proportionnelle aux besoins de l'organisme. Certains faits semblent étayer cette conception; HAHN a étudié l'absorption du fer radio actif chez des chiens normaux et déficients en fer. La quantité de fer radio actif retrouvée chez ces derniers était plus élevée que chez les chiens normaux. De même, l'absorption est parfois plus marquée au début du traitement d'une anémie hypochrome qu'à la fin, mais le fait est loin d'être constant.

Selon cette conception, l'absorption du fer serait une fonction de la cellule intestinale. De ses constatations histologiques, HÖBER concluait que le fer est absorbé avec les lipides par les cellules et GAULE chez le lapin, a décelé du fer dans le canal thoracique après absorption de chlorure ferrique, posant ainsi le problème de l'absorption du fer par la voie lymphatique. En réalité, comme l'a montré MOORE chez le chien, l'élévation postprandiale du fer dans la lymphe est plus lente et moindre que dans le sérum. Elle se produit de même après injection intra-veineuse de fer et est secondaire à l'élévation du fer sérique. L'absorption du fer est surtout marquée dans les parties supérieures de l'intestin et décroît à mesure qu'on se rapproche de l'iléon.

LE FER SERIQUE
dans les ictères et quelques maladies du foie

L'étude du fer sérique présente un intérêt particulier dans les ictères. Augmenté dans le ictères par hépatite et les ictères hémolytiques il est normal dans les ictères par obstruction des voies biliaires et le dosage du fer sérique peut apporter dans les cas difficiles, des précisions comparables aux meilleures méthodes biologiques.

Dans l'ictère catarrhal, HEMMELER, chez 10 malades trouve un taux élevé (145-160-170-180-187-218-255-260 pour les hommes, 201-210 pour les femmes). Dans 4 cas, il a pu suivre l'évolution du fer sérique aux diverses phases de la maladie; l'élévation est lente et n'atteint son maximum que vers la fin de la semaine. Il n'y a pas de parallélisme entre le taux de la bilirubine et du fer sérique.

Les deux courbes sont décalées et l'élévation du fer sérique atteint son maximum alors que le taux de la bilirubine est en décroissance. Des chiffres supérieurs à 200 γ ont été trouvés 2 fois sur 5 par SKOUGE, 4 fois sur 9 par WALDESTROM, 10 fois sur 25 par WALQUIST, 18 fois sur 26 par BROCHNER MORTENSEN. Les épreuves de surcharge par voie veineuse n'ont montré ni à HEMMELER ni à BROCHNER MORTENSEN d'anomalies notables, les épreuves par ingestion ne donnent qu'une flèche de faible amplitude (WALDESTROM, WALQUIST).

Nous avons pu doser le fer sérique au cours de 14

ictères par hépatite (ictère catarrhal, ictère infectieux), le taux du fer sérique variait de 91 à 207, une seule fois il était au-dessous de 100; 2 fois entre 100 et 150, 4 fois entre 150 et 200, 2 fois entre 200 et 250, 3 fois entre 250 et 300, 2 fois au-dessus de 300. Dans un cas d'ictère catarrhal, le fer sérique atteignait 244, au 10e jour, 196 au 20e jour, bien que la jeunesse ait presque complètement disparu, l'élévation du fer sérique semble plus durable que l'hyperbilirubinémie.

TABLEAU N° I.

Cas	Sexe	Age	Diagnostic	Fe S.
1. Fart.	H	36	Ictère catarrhal au 15e jour.	217
2. Puid.	F	47	Ictère catarrhal au 14e jour.	191
3. Jean.	F	23	Ictère catarrhal + anémie mod. (G. R. 3.500.000. — Hb. 60 %).	270
4. Lem.	H	44	Ictère catarrhal au 12e jour.	144
5. Fer.	H	28	Ictère infectieux, albuminurie, séro-diagnostic ou spirochète.	307
6. Four.	H	50	Ictère intense avec poussée fébrile, guérison clinique.	196
7. Char.	H	56	Gros foie, ictère franc.	303
8. Scap.	H	28	Ictère par hépatite au 10e jour. au 20e jour.	244 196
9. Laf.	F	51	Ictère catarrhal au 16e jour.	300
10. Bleu.	H	41	Ictère catarrhal au 14e jour.	196
11. Bem.	F	33	Ictère catarrhal au 14e jour.	277
12. Gros.	F	22	Ictère catarrhal au 10e jour.	124
13. Roc.	H	26	Subictère prolongé, gros foie mou.	269
14. Fur.	F	42	Ictère au cours d'une pneumonie, 7e jour, fièvre à 40°.	91

Dans 11 cas sur 14 cas, le fer sérique était au-dessus des chiffres normaux et 8 fois très nettement augmenté au-dessus de 200 γ. Les deux chiffres les plus bas con-

cernent l'un 124 γ, une femme, mais ce chiffre est à la limite supérieure de la normale pour la femme. L'autre, 91 γ a été trouvé chez une femme présentant un ictère au cours d'une pneumonie en évolution. La fièvre atteignait 40° et il est bien établi que la plupart des états fébriles s'accompagnent d'une baisse du fer sérique.

Dans les ictères par rétention, le taux du fer sérique reste normal, HEMMELER, dans 10 cas constate des taux variant entre 48 et 137 γ, un seul cas dépassait 200 γ mais il s'agissait d'une lithiase avec angiocholite et probablement lésions hépatiques concomittantes. BROCHNER et MORTENSEN sur 19 cas, ne notent qu'une seule fois un taux analogue.

TABLEAU N° II.

Cas	DIAGNOSTIC	Fer
1. Beth.	F. 53 ans, cholécystite chronique, ictère depuis 15 j., calcul vésiculaire, guérison spont.	92
2. Pest.	H. 72 ans, ictère depuis 3 semaines, grosse vésicule, néoplasme du pancréas, vérifié à l'intervention.	109
3. Sez.	H. 68 ans, ictère depuis 3 semaines, grosse vésicule palpée de façon intermittente, élimination forte et prolongée du galactose, interventiion : néoplasme du pancréas.	168
4. Couz.	H. 65 ans, ictère depuis 6 semaines, vésicule palpable : néoplasme du pancréas.	80
5. Ker.	F. 63 ans, ictère intermittent, lithiase biliaire, interventionn : masse sous-hépatique.	100
6. «	Même malade, rechute de l'ictère 3 mois après l'intervention. Lithiase du cholédoque.	77
7. Cus.	H. 48 ans, ictère depuis 3 semaines, examen clinique : calcul du cholédoque (malade transféré dans un autre hôpital).	82

Nous avons pu doser le fer sérique chez 7 malades atteints d'ictère par obstruction. 5 d'entre eux présentent un taux de fer sérique compris entre 75 et 100 γ un autre 109 γ; seul un homme atteint de néoplasme du pancréas, vérifié par laparotomie exploratrice présente un taux relativement élevé, à 168 γ. Mais il convient de remarquer que ce chiffre peut se rencontrer chez l'homme normal, que l'épreuve de la galactosurie provoquée avait montré une élimination forte et prolongée. Le malade a succombé des suites de la laparotomie. Nous n'avons pas malheureusement, vérifié la possibilité d'une atteinte hématique concomittante.

Dans les cirrhoses, HEMMELER n'a pas trouvé de modifications importantes du fer sérique. Nous avons dosé le fer sérique chez 5 malades atteints de cirrhose.

TABLEAU N° III.

Cas	DIAGNOSTIC	Fer
1. Char.	H. de 57 ans, cirrhose hypertrophique du foie avec subictère.	129
2. Mar.	F. de 48 ans, cirrhose hypertrophique, ascite, éthylisme ancien.	172
3. Mul.	F. de 43 ans, cirrhose hypertrophique.	164
4. Bent.	F. de 60 ans, cirrhose hypertrophique, polynévrite alcoolique.	100
5. Les.	F. de 47 ans, cirrhose de Laënnec, ascite.	120

Le taux du fer sérique chez les cirrhotiques apparaît donc normal en dehors des complications : anémie et ictère.

Dans les cirrhoses pigmentaires, l'étude du fer sérique semble présenter un intérêt particulier, en raison de

la perturbation du métabolisme du fer. SHELDON, considère le fer sérique comme normal ou abaissé. Par contre, KUNTSEN a constaté des taux élevés chez deux malades (225 et 241 γ). Nous-même, chez deux malades atteints de diabète bronzé avec hépatomégalie, nous avons constaté des taux de 264 et 141 γ. Les cas trop peu nombreux ne permettent pas de conclusion définitive.

Dans le diabète nous n'avons constaté aucune modification du fer sérique, tant dans les diabètes avec acidose que dans les diabètes simples (en dehors d'une anémie concomittante).

LE FER SÉRIQUE DANS LES ANÉMIES

Dans les anémies, l'étude du fer sérique fournit des indications de grande valeur, d'ordre diagnostic et pronostic. Déjà le taux initial du fer sérique permet dans une certaine mesure de discriminer les diverses variétés d'anémie, mais ce sont surtout les modalités réactionnelles au cours du traitement qui offrent le plus grand intérêt.

Un premier fait nettement établi : l'indépendance complète du taux de l'hémoglobine et du fer sérique et de leurs variations. Nos constatations confirment ce point : en voici quelques exemples.

TABLEAU N° IV

Cas	G. R.	Hgl	Fer sérique	Cas	G. R.	Hgl	Fer sérique
1	1.620.000	40	86	6	1.280.000	26	102
2	4.450.000	80	109	7	2.260.000	47	108
3	4.150.000	80	244	8	2.890.000	55	70
4	3.368.000	75	253	9	3.860.000	60	138
5	2.030.000	42	280	10	6.080.000	105	302

1) *Dans l'anémie pernicieuse,* avant tout traitement le taux du fer sérique est élevé, comme l'ont établi

Heilmeyer et Moore et confirmé de nombreux travaux ultérieurs.

Buchman constate un taux égal ou supérieur à 200 γ 4 fois sur 10, Lederer 5 fois sur 10, Waldenstrom 14 fois sur 45, Kund, Brochner sur 15 malades, constate 7 fois un taux supériieur à 200 γ; dans les 8 autres cas, entre 185 et 135 γ. Parfois cependant, le taux initial du fer sérique est normal ou bas. Mais presque toujours il s'agit de malades présentant une infection intercurrente, et l'abaissement observé semble identique à celui noté au cours des infections. De nombreux travaux ont été consacrés à l'hyposidérémie dans les affections chroniques et certains lui accordent une valeur pronostique comparable à la mesure de la vitesse de sédimentation, par exemple dans la tuberculose pulmonaire. Waldenstrom estime que le fer sérique est d'autant plus élevé que l'anémie est plus intense, mais le fait n'est pas constant.

Plus encore que cette hyposidérémie initiale, le fait caractéristique de l'anémie pernicieuse est la chute extrêmement rapide du fer sérique sous l'influence de l'hépatothérapie.

Selon Raadt cette chute est si constante qu'elle permer d'affirmer la nature biermérienne d'une anémie, si spécifique qu'elle constitue un test rapide de l'activité anti-pernicieuse des extraits hépatiques. L'amplitude de la chute du fer sérique est de 40 à 70 % du taux primitif. C'est un phénomène extrêmement précoce, puisque dès la 24e heure Brochner note des baisses de 163-62-98-58 γ. Elle précède la crise réticulocytaire et constitue l'élément le plus précoce de régénération globulaire. Elle se poursuit pendant quelques jours, et atteint son point le plus bas vers le 10e jour; le fer sérique est ramené à un taux subnormal, bas ou même très bas. L'injection unique d'une dose forte d'un extrait actif, peut entraîner une chute importante et

prolongée, mais l'interruption prolongée du traitement, entraîne une remontée au taux antérieur.

Cette action de l'extrait hépatique ne se voit que dans l'anémie pernicieuse; nous ne l'avons observée ni chez le sujet sain, ni chez les poly-globuliques ou les anémies hémolytiques avec fer sérique élevé. Elle semble liée au facteur anti-pernicieux, car les extraits sans action anti-pernicieuse avérée ne la provoquent pas, elle permettrait donc une étude rapide des diverses fractions actives des extraits anti-pernicieux. (RAADT, BROCHNER et MORTENSEN).

TABLEAU N° V

Cas	Sexe	Age	G. R.	Hgl	Ret.	Fer	Observations
1. Mon.	F.	47	2.100.000	60	0,5	275	
2. Cast.	M.	43	1.750.000	40	0,3	239	
3. Le S	M.	50	2.140.000	53	0,2	250	
			2.050.000	56	0,9	281	Après 8 j. d'un traitement par extrait de foie de tr. faible activité.
			2.100.000	54	2,5	203	Après 48 heures d'extrait injectable actif.
			2.080.000	56	2,5	174	Au 4e j. du traitement.
			2.200.000	62	3,9	179	Au 14e jour.
			2.64.000	69	3,9	164	Au 20e jour.
4. Cail.	M.	72	1.050.000	32	1	128	
			1.020.000	29	4	132	Au 4e jour.
			1.850.000	52	6,5	138	Au 12e j. du traitement.

L'étude de l'absorption intestinale du fer a été étudiée par COZYNS et HOET, HELLMEYER, MOORE, RAADT, WALDENSTROM, BROCHNER, MORTENSEN avec des techniques variées et des contrôles souvent insuffisants. Avant le traitement la flèche d'hypersidérémie est peu élevée, au cours du traitement, la courébe se rapproche de la normale.

L'étude de la fixation du fer après injection de fer intra-veineux a été ébauchée par BROCHNER-MORTENSEN qui a constaté avant traitement une augmentation moindre mais plus durable que chez le sujet normal, et pendant le traitement, le retour au type normal.

Dans 4 cas de maladie de Biermer authentifiés par la présence de mégaloblastes sur les médullogrammes, nous avons constatés des taux initiaux de 275-250-239-128 γ.

Sur 4 malades, 3 présentaient un taux de fer sérique très élevé. Seul le 4^{e} avait un taux normal, malgré une anémie intense (G. R. 1.050.000). Nous ne croyons pas que ce taux puisse s'expliquer par une carence en fer, masquée par la mise en liberté de fer provenant des globules détruits, car la formation massive de globules sous l'influence du traitement n'a pas entraîné de chute du fer sérique.

Plus probable est le rôle d'une infection associée : ce malade présentant une furonculose grave qui nécessita l'emploi de la pénicilline.

Nous avons suivi les variations du fer sérique chez deux de nos malades. L'un d'entre eux, ne présente pas de chute sous l'influence des extraits hépatiques malgré une action évidente quoique lente sur le taux des hématies et réticulocytes. Le taux initial était bas. Le second malade reçut pendant 8 jours par voie buccale 9 ampoules correspondant à 315 grammes de foie frais. Le fer sérique ne fut pas modifié et l'élévation des réticulocytes fut négligeable. Il reçut alors 6 ampoules par

jour, par voie sous-cutanée, d'un extrait actif représentant 600 gr. de foie frais, au 2e jour, le fer sérique était passé de 285 à 203 γ, pour descendre au 4e jour à 174 γ, au 14e jour à 179 γ et au 20e jour à 164 γ. La chute au 4e jour atteignait 111 γ, soit 35 % du taux initial.

2) *Dans les anémies hyperchromes d'autre nature,* le fer sérique présente un taux assez variable. Dans la sprue HOLTZ, BROCHNER-MORTENSEN ont constaté des taux le plus souvent bas.

Dans les anémies dues à l'Ankylostome le fer sérique est abaissé. Ceci est dû pour certains à un défaut d'absorption de fer; pour d'autres à un manque de cuivre qui permettrait de fixer le fer. Après le traitement se produit une crise réticulocytaire. Le fer sérique remonte à la normale.

Dans l'anémie aplastique hyperchrome, BUCHMAN, MOORE, SKOUGE ont constaté des chiffres peu élevés, nous-mêmes, dans un cas d'anémie aplastique, avons obtenu un chiffre normal. Dans une anémie légèrement hyperchrome et hypoplastique révélatrice d'une leucose lymphoblastique subaiguë, le fer sérique était de 185 γ, à un stade où l'anémie n'était pas hyperchrome, il était de 138 γ.

Dans une anémie lymphoïde chronique avec anémie intense (G. R. 1.620.000) sans hyperchromie, le fer sérique était normal : 86 γ.

TABLEAU N° VI

Cas	Age	Sexe	Diagnostic	G. R.	Hgl	Fe S
1. Nam.	68	F.	anémie aplastique	1.900.000	36	87
2. Mans.	46	H.	*leucose subaiguë*	980.000 1.500.000	26 32	175 138 γ
3. Ther.	53	H.	leucémie lymph	1.620.000	36	86

3) *Les anémies hypochromes* présentent un abaissement marqué du fer sérique. L'hyposidérose est rarement due à un apport insuffisant du fer alimentaire, mais le plus souvent à une inhibition de la résorption du fer en rapport avec l'achylie mais l'absence d'acide chlorhydrique n'explique qu'imparfaitement ce début d'absorption.

VANNOTI a pratiqué des épreuves de surcharge et constate que le plus souvent l'élévation du fer sérique était négligeable alors que l'ingestion préalable d'acide chlorhydrique permettait d'obtenir une courbe normale. Parfois cependant, la courbe est normale malgré l'achylie.

Nous avons eu la possibilité d'étudier 3 malades :

— L'une atteinte d'anémie hypochrome essentielle microcytique avec achylie, était en cours de traitement depuis plusieurs années. Malgré un traitement martial prolongé, le fer sérique était à 110 γ, chiffre moyen chez la femme.

— La seconde a pu être étudiée de façon plus précise. Elle présentait une anémie grave dont le caractère hypochrome avait été constaté à plusieurs reprises (valeur globulaire initiale : 0, 48). Les radiographies systématiques révélèrent une hernie diaphragmatique, le chimisme gastrique était sensiblement normal et il existait un moelena occulte intermittent. Malgré un traitement martial intensif, le fer sérique était à 95 γ pour 2.560.000 globules rouges et 30 % d'hémoglobine malgré la continuation du traitement (fer par voie orale et intra-veineuse), et l'amélioration légère de l'anémie, nous avons assisté à un effondrement du fer sérique à 34 γ. Il semble que chez cette femme aux réserves épuisées, l'abaissement du fer sérique ait été provoqué par la formation de l'hémoglobine, qui était passé à 42 %. Le fer sérique n'atteignit 129 γ que lorsque l'hémoglobine fut à 70 %. Une épreuve de sur-

charge par injection intra-veineuse de 10 mmgr. de fer sous forme de gluconate a montré une disparition normale du fer (0 h : 129 γ; 5 h : 188 γ; 6 h : 124 γ; 12 h : 96 γ). Ce résultat semble indiquer qu'à ce stade, les réserves étaient reconstituées.

— Un troisième malade présentait une anémie hypochrome traitée de longue date, apparue après gastrectomie. Le dosage a montré un taux normal, à ce stade, le caractère hypochrome de l'anémie avait disparu.

TABLEAU N° VII

Cas	Sexe	Age	Globules rouges	HGL	Fer sérique
1. Wlb.	F.	65	2.560.000	30 %	95
			2.850.000	42 %	34
			3.590.000	70 %	129
2. Weiss.	F.	46	3.260.000	31 %	110 V
3. Coll.	F.	58	3.410.000	76 %	138 V

4) *Le fer sérique dans les anémies post-hémorragiques* présente une baisse extrêmement importante et durable qui permet de suivre l'action du traitement martial.

Chez le lapin, après saignée, BARKAN a montré que la chute du fer sérique est plus marquée que celle des globules rouges et de l'hémoglobine.

Chez l'homme, LOCKE, MAIN et ROSBACH — HEILMEYER — MOORE — BAER, VAN GOIESENHOVEN, HOET et LEDERER — WALKER ont noté des taux extrêmement bas. ALBERS, SKOUGE et BROCHNER MORTENSEN ont particulièrement étudié ces faits.

La chute du fer sérique est rapide, elle peut être mise en évidence dès les premières heures. ALBERS a noté un abaissement marqué quelques minutes après les hémorragies de la délivrance. Parfois cependant, HEIL-

MEYER, HEMMELER, SKOUGE, BROCHNER, MORTENSEN ont noté une élévation transitoire au-dessus des chiffres normaux. La chute se poursuit pendant une phase plus ou moins prolongée, même en dehors de toute hémorragie persistante. Elle se poursuit habituellement pendant plusieurs semaines, malgré le traitement. L'amplitude de la chute peut être considérable; des taux aussi bas que 5 γ (LEDERER), 4 γ (BROCHNER) ont été observés. La chute n'est pas proportionnelle à l'importance de l'hémorragie. Des hémorragies minimes peuvent avoir la même action qu'une grande hématémèse. Chez les donneurs de sang, le fer sérique a été trouvé normal par SKOUGE et VAHLQUIST il est parfois cependant, abaissé même en dehors de toute anémie.

Le fer sérique reste bas tant que se poursuit la réparation de l'anémie. Lorsque la réparation de l'hémoglobine est presque complète, le fer sérique peut rester bas pendant un certain temps.

Chez 5 sujets présentant 80 à 90 % Hb. BROCHNER MORTENSEN constatent des taux de fer sérique entre 24 et 65 γ, mais le fait n'est pas constant, MOORE, dans un cas, en l'absence de traitement martial, ne constate le retour du fer sérique à la normale qu'au bout d'un an.

Les épreuves de surcharge par voie buccale donnent des résultats variables. L'élévation du fer sérique peut être plus ample que chez les témoins lorsque l'épreuve est pratiquée loin de l'hémorragie. Dans les jours qui suivent, la courbe reste plate.

Par voie intra - veineuse BROCHNER MORTENSEN obtient une courbe identique à celle des témoins, pour HEILMEYER et SKOUGE la hausse serait plus marquée.

L'abaissement post-hémorragique du fer sérique semble lié à l'intense formation d'hémoglobine. Elle n'est qu'ébauchée dans les anémies aplastiques où la régénération sanguine est lente et faible après hémorragie.

La libération du fer des dépôts est plus lente que son utilisation par la moelle, parfois cependant, elle peut être brusque, c'est dans ces cas qu'on observe une élévation parodoxale transitoire du fer sérique.

Nous avons eu l'occasion d'étudier le fer sérique chez 7 malades ayant présenté des hémorragies d'importance variable et nos résultats confirment les données précédemment acquises.

TABLEAU N° VIII

Cas	Sexe	Age	Hémorragies	Fe S.
1. Lec.	H	26	Hémorragies intest. abondantes. G. R. : 2.120.000. Hbg : 40 % au 10e jour.	65
2. Ren.	H	60	Hémorragies intest. répétées. G. R. : 2.890.000. Hbg : 55 %.	70
3. Deu.	F	23	F. couche. Hémorragies abondantes. G. R. : 1.700.000. Hbg : 29 % au 8e jour.	84
4. Mich.	F	62	Epistaxis abond. chez une hypert. G. R. : 3.500.000. Hgb : 60 % au 2e jour.	100
5. Van.	F	26	Hémorragies par avortement. G. R. : 2.800.000. Hgb : 52 % au 8e jour. au 30e jour ap. traitement martial.	47 117
6. Sch.	F	70	Hémorragies intest. répétées. Azotémie : 2 gr. 50. G. R. : 1.280.000. Hgb : 26 %.	102
7. Pier.	H	53	Cirrhose hypersplénomégalique. Hémorragies intestinales répétées. G. R. : 3.368.000. Hbg : 75 %.	253
8. Gest.	F	53	Hématémèses. Ulcère de la petite courbure. G. R. : 2.260.000. Hgb : 47 %.	108

Le taux du fer sérique variait entre 47 et 108 γ, la moyenne était pour les femmes de 88 γ 2 pour les hommes de 67 γ 5, alors que pour les sujets normaux elle est de 98 γ 9 et 129 γ 2.

Chez une de nos malades qui avait présenté des hémorragies importantes lors d'un avortement, le taux du fer sérique est passé de 47 à 117 γ après 3 semaines de traitement martial actif.

Un huitième malade, porteur d'une cirrhose hypersplénomégalique a présenté, après des hémorragies intestinales répétées, une anémie modérée (G. R. : 3.368.000) avec sidérémie élevée : 253 γ. Il est vraisemblable que ce chiffre aberrant est dû à l'atteinte hépatique concomitante.

5) Nous avons pratiqué un certain nombre de dosages du fer sérique au cours *d'anémies normo-chromes* d'étiologies variées.

TABLEAU N° IX

Cas	Sexe	Age	Diagnostic	G. R.	Hgl	Fe S.
1. Laf.	F	44	Hépatite.	2.030.000	42	281
2. Lol.	F	35	Anémie chez une typhique sans hémorragie.	3.500.000	70	133
3. Ban.	F	39	Anémie fébrile, type Lederer.	2.760.000	59	346
4. Bu.	H	32	Anémie.	2.900.000	60	120
5. Durg.	H	52	Anémie au cours d'un néoplasme de l'œsophage.	3.720.000	80	185
6. Dan.	H	48	Diabète et T.P.	3.000.000	63	72
7. Schi.	F	70	Néphrite azotém.	1.28.000	26	102

Nous ne retiendrons de cette série que le chiffre élevé — 346 γ au cours d'une anémie aiguë, fébrile, type Lederer.

6) *Nous avons étudié le fer sérique dans diverses affections hématologiques.*

Au cours d'une parémyélophtisie d'évolution rapidement mortelle dont l'étiologie n'a pu être précisée, le fer sérique était à 201 γ. L'anémie était intense (G. R. : 1.400.000 — Hgb. : 29 %). La leucopénie marquée (G. B. : 2.000) avec granulocytopénie très intense (polynucléaires neutrophiles 16) diminution importante des plaquettes (46.000) avec temps de coagulation de 48 minutes et temps de saignement de 1 heure 15.

Dans la maladie de VAQUEZ, nous avons constaté, en dehors des périodes de traitement des taux élevés 302 — 278 — 320 γ qui semblent dus à une destruction des hématies :

TABLEAU N° X

Cas	Sexe	Age	DONNÉES HÉMATOLOGIQUES	Fe S.
1. Le Gif	M	46	G.R. : 6.080.000. G.B. : 8.200. Hgb. : 105 %.	302
2. Pil.	M	68	G.R. : 7.180.000. G.B. : 5.600. Hgb. : 120 %. Après traitement : G.R. : 5.060.000. G.B. : 5.640. Hgb. : 90 %.	320 195
3. Mag.	M	55	G.R. : 6.200.000. G.B. : 7.000. Hgb. : : 115 %.	278

Au cours d'une splénomégalie primitive chez un homme de 72 ans, sans anémie, nous avons constaté un taux de fer sérique de 137 γ.

Au cours d'un syndrome de BANTI, chez un homme de 50 ans, avec hémorragies digestives ayant entraîné la mort; le fer sérique était à 253 γ pour 75 % Hgb. et 3.368.000 G. R.

CONCLUSION

Le fer du sang se présente sous trois formes d'importance inégale :

— le fer de l'hémoglobine qui comprend la presque totalité du fer sanguin,

— le fer labile, engagé dans des combinaisons organiques différentes de l'hémoglobine, libéré par les acides faibles,

— le fer plasmatique ou sérique dont l'étude présente un grand intérêt malgré sa faible quantité.

La nature du fer sérique n'est pas entièrement établie, mais son rôle physiologique est de première importance. C'est la forme circulante du fer, elle transporte l'élément minéral indispensable à la formation de l'hémoglobine; mise en évidence par les travaux de FONTES et THIVOLLE en 1925, c'est la méthode de HEILMEYER et PLOTNER qui a permis à la fois son dosage et son utilisation clinique.

Le taux du fer sérique varie suivant les individus. Il est plus bas chez la femme que chez l'homme; en moyenne de 98,9 γ chez la femme et de 129,8 γ chez l'homme; chez le sujet sain, on note des variations individuelles marquées, les règles ne semblent pas influencer le taux du fer sérique ainsi que l'absorption prolongée de fer.

L'étude du fer sérique au cours des maladies du foie

est d'un grand intérêt, particulièrement dans les ictères où il devient dans les cas difficiles un élément du diagnostic étiologique au même titre que les autres méthodes biologiques.

Son taux est augmenté dans les ictères par hépatite, il est sensiblement normal dans les ictères par compression ou obstruction des voies biliaires. Dans les ictères hémolytiques le fer sérique est élevé.

Au cours des cirrhoses, aucune modification importante du fer sérique n'a été observée, sauf complications (anémies, ictères). Les cirrhoses pigmentaires semblent intéressantes en raison des troubles du métabolisme du fer, mais les cas peu nombreux étudiés ne permettent pas de déterminer le sens des variations.

Dans les diabètes simples, ou avec acidose, le taux du fer sérique ne semble pas modifié.

Le fer sérique dans les anémies est un élément de diagnostic et de pronostic. Un taux élevé traduit une intense destruction globulaire, quel qu'en soit le mécanisme, un taux inférieur à la normale permet d'affirmer un défaut d'absorption ou d'utilisation du fer. Dans les anémies de Biermer, le fer sérique a un taux très souvent supérieur à 200 γ. Sous l'action des extraits de foie actifs, il diminue avant que l'on observe une crise réticulocytaire nette. Si le taux reste faible ou même continue à s'abaisser, il faut adjoindre une thérapeutique martiale.

Au cours des anémies hypochromes, le fer sérique est abaissé, cette hyposidérémie est en rapport avec un défaut de résorption du fer. Le traitement par le fer augmentant faiblement et lentement le taux du fer sérique, ne doit donc être arrêté qu'au moment où la sidérémie a atteint des chiffres normaux; le fer sérique pouvant s'effondrer si les réserves sont épuisées. Dans les anémies post-hémorragiques, le taux du fer sérique peut atteindre des chiffres très faibles. Cette chute n'est

pas proportionnelle à la quantité de sang perdue, elle se poursuit pendant plusieurs semaines. On ne doit cesser la thérapeutique martiale tant que le fer sérique reste inférieur à la normale.

Le taux du fer sérique nous permet d'apprécier l'état des réserves en fer de l'organisme, de préciser la nature des ictères et des anémies, nous donne une ligne de conduite pour le traitement et la consolidation des anémies.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de thèse :
BENARD

Vu et Permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

ABDERHALDEN u MOLLER. — *Ztsch. f. Physiol. Chem.*, t. 176, p. 95 (1928).

ALBERS. — *Leipzig. Geburtsch. u. Frauehn.*, t. 3, p. 170, (1941).

— *Deutsch. Med. Woch.*, t. 68, p. 160 et 188, (1942).

BAER. — *Boll. Soc. Ital. Biol. speri.*, t. 113, p. 439, (1938).

BARKAN. — Eisenstudien, *Ztschr. f. Physiol. Chem.*, t. 148, p. 124, (1925).

— *Ztschr. f. Physiol. Chem.*, t. 171, p. 179, (1927).

— *Ztschr. f. Physiol. Chem.*, t. 171, p. 194, (1927).

— *Klin. Woch.*, t. 6, p. 1615, (1927).

BARKAN u. BERGER. — *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, t. 136, p. 278, (1928).

— *Biochem. Ztschr.*, t. 244, p. 53, (1930).

— *Ztschr. f. physiol. chem.*, t. 216, p. 1, (1933).

— *Ztschr. f. physiol. chem.*, t. 216, p. 17, (1933).

— *Ztschr. f. physiol. chem.*, t. 221, p. 241, (1933).

— *Forsch. y. Forstschr.*, t. 10, p. 241, (1933).

— *Ztschr. f. Physiol. chem.*, t. 236, p. 97, (1935).

— *Ztschr. f. Physiol. chem.*, t. 239, p. 97, (1936).

BARKAN u. SHALES. — *Ztschr. f. physiol. Chem.*, t. 244, p. 81, (1936).

— *Ztschr. f. physiol. Chem.*, t. 244, p. 257, (1936).

— *Ztschr. f. physiol. Chem.*, t. 248, p. 96, (1937).

— *Ztschr. f. physiol. Chem.*, t. 253, p. 83, (1938).

BARKAN u. ABDERHALDEN. — *Handbuch. d. biol. Arbeits. Verlag. v.*

Ubau u. Schwarzenberg, Berl., n° 8, 1207, (1935), t. 195, p. 287, (1938).

Barker and Miller. — *Am. J. M. Soc.*

Barker and Fowler. — *Arch. int. Med.*, t. 59, p. 785, (1937).

Bing, Hanzal and Myers. — *J. Biol. Chem.* (*Prooc.*), t. 109, (1935).

Bodansky.

Brock and Taylor. — *Biochem. J.*, t. 28, p. 447, (1934).

Brochner-Mortensen. — *Acta Medica Scand.*, t. 113, p. 362, (1943).

— *Acta Medica Scand.*, t. 113, p. 345, (1943).

— *Acta Medica Scand.*, t. 112, p. 277, (1942).

Brock and Hunter. — *Quart. J. Med.*, t. 6, p. 5, (1937).

Buchmann. — *Klinisch.*, t. 18, p. 281, (1939).

Butterfield. — *Ztschr. f. Physiol. chem.*, t. 62, p. 173, (1909).

Cortes, Jones u. Lemberg. — *Kongressbericht*, t. III, p. 251.

Cozyns, Baillière et Lederer. — *Rev. Belge Sc. Méd.*, t. 14, n° 5, p. 163, (1942).

Cozyns et Hoet. — *Cr. tr. Lab. Carlsburg Soc. clinique*, t. 23, p. 235, (1940).

Dominici. — *Arch. per. le Sc. Méd.*, t. 53, p. 538, (1929).

Erlich u. Lazarus. — *Path. u. Ther.*, Alfred Holder, Wien, t. 8, p. 11, (1898).

Fontes et Thivolle. — *C. R. Soc. Biol.*, t. 93, p. 687, (1925).

Fowler and Baker. — *Arch. Int. Med.*, t. 59, p. 561, (1937).

— « *J. A. M. A. Proc.* », t. 104, p. 144, (1935).

Fowweather. — *Bio. chem. Journ.*, t. 28, p. 1160, (1937).

Hahn. — *J. Rep. Med.*, t. 70, p. 443, (1939).

Hahn (P.-F.), Bale (W.-F.), Lawrence and Wipple. — *J. A. M. A.*, t. III, p. 2285, (1938).

Heath. — *Arch. int. Med.*, t. 51, p. 45, (1933).

Heath, Minot, Pohle et Abstead. — *Am. J. M. Sc.*, t. 195, p. 281, (1938).

HEATH et PATEK. — *Medicine*, t. 16, p. 267, (1937).

HALVORSEN et STARKEY. — *J. Phys. chem.*, t. 31, p. 620, (1927).

HEILMEYER. — *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, t. 182, p. 150, (1938).

HEILMEYER, LUDWIG u. POLTNER. — *Klin. Woch.*, t. 15, p. 1669, (1936).

HEILMEYER u. POLTNER. — Gustave Feischer, Iéna, t. 10, (1937).

HEMMELER. — *Schweiz. Med. Woch.*, t. 73, p. 1056, (1943).

— *Schweiz. Med. Woch.*, t. 69, p. 316, (1939).

— *Helvetica. Med. Acta.*, t. 6, p. 678, (1939).

— *Klin. Woch.*, t. 18, p. 1245, (1939).

HOBER. — *Arch. f. de Ges. Phys.*, t. 94, p. 337, (1903).

HOLTZ. — *Klin. Woch.*, t. 17, p. 1843, (1938).

HUFNER. — *Arch. f. Anat. u. Phys.*, t. 17, p. 130, (1894).

GAULE. — *Deuts. Med. Woch.*, t. 22, p. 373, (1896).

KANNEDY. — *J. Biol. Chem.*, t. 74, p. 385, (1927).

KUND, BROCKNER-MORTENSEN. — *Acta. Med. Scan.*, t. 113, p. 43, (1943).

KUNTSEN. — *Acta Med. Scan.*, t. 114, p. 280, (1943).

LAUGER. — *Bioch. Ztschr.*, t. 242, p. 316, (1931).

LEDERER. — *Physiol. Path. du fer*, Louvain, (1940).

LEDERER et DE MAESSCHALK. — *Arch. Int. Méd. exp. im.*, t. 13, p. 365, (1938).

LINTZEL. — *Ztschr. j. Biol.*, t. 83, p. 289, (1925).

— *Ergebin. d. Phys.*, t. 31, p. 844, (1931).

LINTZEL u. RADEFF. — *Bioch. Ztschr.*, t. 203, p. 212, (1928).

MOORE, CARL et DOAN. — *J. Clin. Invest.*, t. 15, p. 455, (1936).

MACALLUM. — *J. Quart. J. Med. Sc.*, t. 8, p. 175, (1895).

MOORE, CARL. — *J. Clin. Invest.*, t. 16, p. 613, (1937).

LOCKE, MAIN et ROSBACH. — *J. Clin. Invest.*, t. II, p. 527, (1932).

IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
P A R I S